ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYDUREON 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere: polvere bianca o bianca sporca.
Solvente: soluzione limpida, di colore variabile da giallo paglierino a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BYDUREON è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:
- Metformina
- Sulfonilurea
- Tiazolidindione
- Metformina e sulfonilurea
- Metformina e tiazolidindione

in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana.

I pazienti che passano da exenatide due volte al giorno (BYETTA) a BYDUREON possono manifestare degli aumenti transitori delle concentrazioni di glucosio nel sangue che generalmente migliorano entro le prime due settimane dopo l'inizio della terapia.

Quando BYDUREON viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidindione, il dosaggio in corso di metformina e/o tiazolidindione può essere mantenuto. Quando BYDUREON è aggiunto alla terapia con una sulfonilurea, una riduzione del dosaggio della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

BYDUREON deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché la dose successiva sia somministrata almeno un giorno dopo (24 ore). BYDUREON può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile. Dopodiché, i pazienti possono tornare al loro schema di somministrazione una volta a settimana. Non devono essere effettuate due iniezioni nello stesso giorno.

L'uso di BYDUREON non richiede un automonitoraggio aggiuntivo dei livelli di glicemia. Tuttavia, l'automonitoraggio dei livelli glicemici può diventare necessario per aggiustare la dose della sulfonilurea.

Se, dopo l'interruzione di BYDUREON, viene iniziato un differente trattamento antidiabetico è necessario fare attenzione al rilascio prolungato di BYDUREON (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio in base all'età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione (vedere pazienti con insufficienza renale). L'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza renale
Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per i pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min). L'esperienza clinica nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). BYDUREON non è raccomandato in questi pazienti.

BYDUREON non è consigliato per l'uso in pazienti con una malattia renale in stadio terminale o con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica
Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio per i pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di BYDUREON in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
BYDUREON è adatto all'autosomministrazione da parte del paziente. Ogni kit deve essere usato da una sola persona ed è monouso.

Si raccomanda un training appropriato per il personale non sanitario che somministra il medicinale. Le "Istruzioni per l'utilizzatore" allegate alla confezione devono essere seguite attentamente dal paziente.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta posteriore delle braccia immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.

Per le istruzioni sulla sospensione del prodotto medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'utilizzatore".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

BYDUREON non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

BYDUREON non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio.

Insufficienza renale
Nei pazienti con una malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide due volte al giorno hanno causato un aumento della frequenza e della gravità delle reazioni avverse gastrointestinali pertanto BYDUREON non è consigliato per un uso nei pazienti con una malattia renale in fase terminale o con grave insufficienza renale (clearance della cretainina <30 ml/min). L'esperienza clinica in pazienti con insufficienza renale moderata è molto limitata e l'uso di BYDUREON non è raccomandato.

Con exenatide sono stati riportati rari casi, spontanei di alterazione della funzione renale, incluso aumento della creatininemia, deterioramento della funzione renale, peggioramento dell'insufficienza renale cronica e insufficienza renale acuta, che talvolta hanno richiesto la emodialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano eventi in grado di alterare lo stato di idratazione, inclusi nausea, vomito e/o diarrea e/o che erano in trattamento con prodotti medicinali noti per alterare lo stato di idratazione/la funzione renale. I prodotti medicinali assunti contemporaneamente includevano gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti dell'angiotensina II, farmaci antinfiammatori non steroidei e diuretici. La reversibilità dell'alterazione della funzione renale è stata osservata con un trattamento di supporto e con l'interruzione dell'assunzione degli agenti potenzialmente responsabili di questi eventi, incluso exenatide.

Patologia gastrointestinale grave
BYDUREON non è stata studiato in pazienti con gravi patologie gastrointestinali, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l'uso di BYDUREON non è consigliato nei pazienti con gravi patologie gastrointestinali.

Pancreatite acuta
Sono stati riportati rari casi spontanei di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati del sintomo che caratterizza la pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. La risoluzione della pancreatite è stata osservata con un trattamento di supporto, ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o morte. Se esiste il sospetto di pancreatite, BYDUREON e gli altri medicinali potenzialmente sospetti devono essere interrotti. Il trattamento con BYDUREON non deve essere ripreso dopo una diagnosi di pancreatite.

Medicinali usati contemporaneamente
L'uso di BYDUREON in associazione ad insulina, derivati della D-fenilalanina (meglitinidi), inibitori dell'alfa-glucosidasi, inibitori della dipetidil peptidasi-4 o altri agonisti del recettore GLP-1 non è stato studiato. L'uso di BYDUREON in associazione ad exenatide due volte al giorno (BYETTA) non è stato studiato e non è raccomandato.

Ipoglicemia
Quando negli studi clinici BYDUREON è stato usato in associazione ad una sulfonilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve insufficienza renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfonilurea, hanno avuto un aumento dell'incidenza dell'ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfonilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfonilurea.

Rapida diminuzione del peso corporeo
In pazienti trattati con exenatide è stata osservata una rapida diminuzione del peso corporeo > 1,5 kg a settimana. Una diminuzione del peso di questa entità può avere conseguenze dannose.

Interazioni con warfarin
Con l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati alcuni casi di aumentato INR (Rapporto Normalizzato Internazionale), qualche volta associato a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento
Dopo l'interruzione, l'effetto di BYDUREON può continuare dal momento che i livelli plasmatici di exenatide diminuiscono nell'arco di 10 settimane. La scelta di altri prodotti medicinali e la scelta della dose devono essere valutate di conseguenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di BYDUREON sul rallentamento dello svuotamento gastrico sia minore e non si prevede che determini delle riduzioni clinicamente significative della velocità e dell'estensione dell'assorbimento dei prodotti medicinali orali somministrati contemporaneamente. Pertanto non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per i prodotti medicinali sensibili al ritardato svuotamento gastrico.
Quando, dopo 14 settimane di terapia di BYDUREON, sono stati somministrati 1000 mg di paracetamolo in compresse, indipendentemente dai pasti, non sono state osservate variazioni significative dell'AUC del paracetamolo rispetto al periodo di controllo. La C_{max} del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il t_{max} è diminuito da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1.4 ore (a digiuno) e 1.3 ore (a stomaco pieno).

Sulfoniluree
La dose di una sulfonilurea può richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipoglicemia associata alla terapia della sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I successivi studi di interazione sono stati condotti usando 10 μg di exenatide due volte al giorno ma non con exenatide una volta a settimana:
Gli studi di interazione con exenatide sono stati effettuati solo negli adulti.

Inibitori della Idrossi Metil Glutaril Coenzima A (HMG CoA) reduttasi
L'AUC e la C_{max} di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il t_{max} è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide due volte al giorno è stato somministrato in associazione ad una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, con exenatide due volte al giorno, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA reduttasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose; tuttavia i profili lipidici devono essere monitorati in maniera appropriata.

Warfarin
Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide due volte al giorno , è stato osservato un ritardo del t_{max} di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla C_{max} o l'AUC. E' stato riportato un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin ed exenatide due volte al giorno . L'INR deve essere tenuto sotto stretto controllo all'inizio della terapia di BYDUREON nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8).

Digossina e lisinopril
In studi di interazione dell'effetto di exenatide due volte al giorno sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla C_{max} o sull'AUC, tuttavia è stato osservato un ritardo del t_{max} di circa 2 ore.

Etinilestradiolo e levonorgestrel
La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 µg di etinilestradiolo più 150 µg di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide due volte al giorno non ha modificato l'AUC, la C_{max} o la C_{min} di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della C_{max} di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della C_{max} di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del t_{max} dovuto ad uno svuotamento gastrico più lento. La riduzione della C_{max} è di limitata rilevanza clinica e non è necessario nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
A causa del lungo periodo di eliminazione di BYDUREON, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con BYDUREON. BYDYREON deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata.

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di BYDUREON in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. BYDUREON non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina.

Allattamento
Non è noto se exenatide sia escreto nel latte umano. BYDUREON non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità
Non sono stati effettuati studi di fertilità sull'essere umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando BYDUREON viene usato in associazione ad una sulfonilurea, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequenti (incidenza ≥ 5 % nei pazienti in trattamento con BYDUREON) sono state principalmente a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea e costipazione). La reazione avversa riportata più frequentemente da sola è stata la nausea che è stata associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguo della terapia. In aggiunta, si sono inoltre verificate reazioni a livello del sito d'iniezione (prurito, noduli, eritema), ipoglicemia (con una sulfonilurea) e mal di testa. La maggior parte delle reazioni avverse associate con l'uso di BYDUREON sono state di intensità da lieve a moderata.

La pancreatite acuta e l'insufficienza renale acuta sono state riportate raramente da quando exenatide due volte al giorno è stato messo in commercio (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
La frequenza delle reazioni avverse di BYDUREON con un'incidenza ≥ 1 % sono riassunte di seguito nella Tabella 1.

La fonte dei dati include due studi controllati con placebo (a 10 e 15 settimane) e 3 studi clinici che confrontano BYDUREON ad exenatide due volte al giorno (uno studio a 30 settimane), a sitagliptin e pioglitazone (uno studio a 26 settimane) e a insulina glargine (uno studio a 26 settimane). Le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfonilurea, un tiazolidindione o una combinazione di medicinali antidiabetici orali.

Le reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione e nel corso degli studi clinici con exenatide due volte al giorno che non sono state osservate con BYDUREON con un'incidenza ≥ 1 % sono elencate di seguito nella Tabella 2.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza assoluta. La frequenza dei pazienti è così definita: molto comune (≥1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1.000 a <1/100), rara (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000) e molto rara (<1/10.000).
All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Frequenza delle reazioni avverse di BYDUREON con un'incidenza ≥ 1 % negli studi clinici. n= 592 totali, (pazienti trattati con sulfonilurea n= 135)

Molto comune	**Comune**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Ipoglicemia (con una sulfonilurea)[1]	Riduzione dell'appetito[1]
Patologie del sistema nervoso	
	Vertigini[1]
	Mal di testa[1]
Patologie gastrointestinali	
Costipazione	Distensione addominale
Diarrea[1]	Dolore addominale[1]
Nausea[1]	Dispepsia[1]
Vomito[1]	Eruttazione
	Flatulenza[1]
	Malattia da reflusso gastroesofageo[1]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Prurito a livello del sito d'iniezione	Affaticamento[1]
	Eritema a livello del sito di iniezione
	Rash a livello del sito di iniezione
	Sonnolenza

[1]La frequenza delle reazioni è stata la stessa nel gruppo di trattamento con exenatide due volte al giorno.

Tabella 2: Le reazioni avverse osservate con exenatide due volte al giorno dopo la commercializzazione e nel corso degli studi clinici e che non sono state osservate con BYDUREON con un'incidenza ≥ 1 % sono elencate di seguito:

Comune	**Non comune**	**Rara**	**Molto rara**
Disturbi del sistema immunitario			
			Reazione anafilattica[2]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
		Disidratazione, generalmente associata a nausea, vomito e/o diarrea[2]	
Patologie del sistema nervoso			
	Disgeusia[2]		
Patologie gastrointestinali			
	Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4).[1, 3]		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Iperidrosi[1]		Rash maculare o papulare[2]	
		Prurito e/ o orticaria[2]	
		Edema angioneurotico[2]	
		Alopecia[2]	
Patologie renali e urinarie			
		Alterata funzione renale comprendente insufficienza renale acuta, peggioramento dell'insufficienza renale cronica, compromissione della funzione renale, aumento della creatininemia[2] (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Astenia[1]			
Sensazione di Nervosismo[1]			
Esami diagnostici			
		Aumento del rapporto normalizzato internazionale (INR) in associazione all'uso di warfarin, in alcuni casi accompagnato da sanguinamento (vedere il paragrafo 4.4)[2]	

[1] Incidenza basata sui dati degli studi clinici con exenatide due volte al giorno.
[2] Incidenza basata sui dati spontanei con exenatide due volte al giorno.
[3] Gli eventi sono stati non comuni in tutti i gruppi di trattamento.

Descrizione di selezionate reazioni avverse

Ipoglicemia
L'incidenza dell'ipoglicemia è aumentata quando BYDUREON è stato usato in combinazione con una sulfonilurea (15,9% versus 2,2%) (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato con l'uso di una sulfonilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

BYDUREON è stato associato con un'incidenza significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina glargine nei pazienti che ricevevano anche una terapia di metformina (3 % versus 19 %) e anche nei pazienti che ricevevano una terapia metformina associata a sulfonilurea (20 % versus 42 %).

In tutti gli studi la maggior parte degli episodi (96,8 % n=32) di ipoglicemia sono stati minori e si sono risolti con la somministrazione orale di carboidrati. Un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore poiché ha avuto un basso valore di glicemia (2,2 mmol/l) e ha richiesto assistenza con un trattamento orale di carboidrati che ha risolto l'evento.

Nausea
La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la nausea. Nei pazienti trattati con BYDUREON, generalmente il 20 % ha riportato almeno un episodio di nausea rispetto al 34 % dei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati. Con la continuazione della terapia, la frequenza si è ridotta nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea.

L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi durante lo studio clinico controllato a 30 settimane è stata del 6% nei pazienti trattati con BYDUREON, del 5% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento in ciascun gruppo di trattamento sono stati la nausea e il vomito. La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% per i pazienti trattati con BYDUREON e dell'1% nei pazienti trattati exenatide due volte al giorno.

Reazioni a livello del sito di iniezione
Durante i 6 mesi della fase controllata degli studi sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con BYDUREON rispetto ai pazienti trattati con il comparatore (16% versus il range 2-7%). Queste reazioni a livello del sito di iniezione sono state generalmente lievi e normalmente non hanno portato al ritiro dagli studi. I pazienti possono essere trattati per alleviare i sintomi mentre continuano il trattamento. Per le iniezioni successive deve essere usato un diverso sito di iniezione ogni settimana.
Negli studi clinci sono stati osservati molto frequentemente dei piccoli noduli sottocutanei a livello del sito di iniezione, in linea con le proprietà note delle fomulazioni in microsfere del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli individuali sono stati asintomatici, non hanno interferito con la partecipazione allo studio e si sono risolti in 4-8 settimane.

Immunogenicità
In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con BYDUREON. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo.

La presenza di anticorpi (titolo alto o basso) non è predittivo del controllo della glicemia per un singolo paziente.
Negli studi clinici di BYDUREON, circa il 45% dei pazienti ha avuto un titolo di anticorpi anti-exenatide basso alla fine dello studio. La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. In generale, il livello di controllo glicemico (HbA_{1c}) è stato paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Negli studi di fase 3, in media, il 12% dei pazienti hanno avuto un titolo anticorpale più alto. In una parte di questi

la risposta glicemica a BYDUREON è stata assente alla fine del periodo controllato degli studi; il 2,6% dei pazienti non ha mostrato migliormenti della glicemia con titoli anticorpali più alti mentre l'1,6% non ha mostrato miglioramenti con negatività anticorpale.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide tendono ad avere più reazioni a livello del sito di iniezione (per esempio: arrossamento della cute e prurito), ma, d'altro canto, manifestano eventi avversi di incidenza e tipologia simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide.

Per i pazienti trattati con BYDUREON, l'incidenza di reazioni potenzialmente immunogeniche a livello del sito di iniezione (più comunemente prurito con o senza eritema) nel corso dello studio a 30 settimane e dei due studi a 26 settimane, è stata del 9%. Queste reazioni sono state osservate meno comunemente nei pazienti con negatività anticorpale (4%) rispetto ai pazienti con positività anticorpale (13%), con un'incidenza maggiore in quelli con un maggiore titolo di anticorpi.

L'esame di campioni anticorpo-positivi non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

Rapida diminuzione del peso corporeo
In uno studio clinico a 30 settimane, circa il 3% dei pazienti (n=4/148) trattati con BYDUREON ha manifestato almeno un periodo di tempo di rapida diminuzione del peso corporeo (la diminuzione del peso corporeo rilevata tra 2 visite di controllo consecutive nello studio è stata maggiore di 1,5 kg/settimana).

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti del sovradosaggio con exenatide (sulla base degli studi clinici con exenatide due volte al giorno) includono nausea grave, vomito grave e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Codice ATC: A10BX04.

<u>Meccanismo di azione</u>
Exenatide è un agonista del recettore del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) che mostra numerose azioni antiiperglicemiche del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). La sequenza degli aminoacidi di exenatide si sovrappone in parte a quella del GLP-1 umano. Exenatide ha mostrato *in vitro* di legarsi al recettore del GLP-1 umano e di attivarlo con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare.
Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio-dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Quando exenatide è stato usato in combinazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in combinazione con metformina e/o tiazolidindione, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulinotropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4).
Exenatide sopprime la secrezione di glucagone che è noto essere inappropriatamente elevata nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Tuttavia, exenatide non altera la normale risposta del glucagone e le altre risposte ormonali all'ipoglicemia.
Exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e di conseguenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo.

E' stato dimostrato che la somministrazione di exenatide riduce l'assunzione di cibo a seguito di una riduzione dell'appetito e di un aumento del senso di sazietà.

Effetti farmacodinamici
BYDUREON migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. A differenza del GLP-1 endogeno, BYDUREON ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico negli uomini adeguato ad una somministrazione una volta a settimana.

Uno studio farmacodinamico con exenatide ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) un ripristino della prima fase della secrezione dell'insulina e un miglioramento della seconda fase della secrezione dell'insulina in risposta alla somministrazione di un bolo intravenoso di glucosio.

Efficacia clinica
I risultati degli studi clinici a lungo termine di BYDUREON sono di seguito presentati, questi studi hanno coinvolto 1628 soggetti (804 trattati con BYDUREON), 54% uomini e 46% donne, 281 soggetti (141 trattati con BYDUREON) avevano un'età ≥65 anni.

Controllo glicemico
In due studi BYDUREON 2 mg una volta a settimana è stato confrontato con exenatide due volte al giorno 5 µg per 4 settimane seguito da exenatide due volte al giorno 10 µg. Uno studio è durato 24 settimane (n=252) e l'altro studio è durato 30 settimane (n=295) ed è stato seguito da una fase di estensione in aperto dove tutti i pazienti sono stati trattati con BYDUREON 2 mg una volta a settimana per altre 22 settimane (n=243). In ambedue gli studi le riduzioni dell'HbA_{1c} sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA_{1c} (dopo 4 o 6 settimane) dopo l'inizio del trattamento.

BYDUREON ha determinato una riduzione statisticamente significativa della riduzione dell'HbA_{1c} rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide due volte al giorno (Tabella 3).

Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA_{1c} è stato osservato sia nei pazienti trattati con BYDUREON che in quelli trattati con exenatide due volte al giorno, in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia antidiabetica di base.

Un numero maggiore di pazienti trattati con BYDUREON rispetto ai pazienti trattati con exenatide due volte al giorno ha ottenuto una riduzione dell'HbA_{1c} ≤ 7% o < 7%, in maniera statisticamente e clinicamente significativa, in entrambi gli studi (rispettivamente, $p<0.05$ e $p=<0.0001$).

Sia i pazienti trattati con BYDUREON che quelli trattati con exenatide due volte al giorno hanno ottenuto una riduzione del peso corporeo rispetto al valore basale, sebbene le differenze tra i due bracci di trattamento non siano state significative.

Ulteriori riduzioni dell'HbA_{1c} e una riduzione del peso mantenuta nel tempo sono state osservate per almeno 52 settimane nei pazienti che hanno completato sia lo studio controllato a 30 settimane sia lo studio di estensione non controllato. I pazienti valutabili che sono passati da exenatide due volte al giorno a BYDUREON (n = 121) hanno ottenuto lo stesso miglioramento dell'HbA_{1c} pari a -2,0%, alla fine delle 22 settimane di estensione rispetto al valore basale iniziale, così come i pazienti trattati con BYDUREON per 52 settimane.

Tabella 3. Risultati di due studi di BYDUREON versus exenatide due volte al giorno in associazione solo a dieta ed esercizio fisico, a metformina e/o sulfonilurea e a metformina e/o tiazolidindione (campione di pazienti "intent to treat")

Studio a 24 settimane	**BYDUREON 2 mg**	**Exenatide 10 µg due volte al giorno**
N	129	123
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,4
Variazione dal basale (± ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} < 7 %	58	30
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (± ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,.2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	97	94
Variazione dal basale (± ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
Studio a 30 settimane		
N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (± ES)	-1,9 (±0,1)**	-1,5 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (± ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	102	102
Variazione dal basale (± ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

ES = errore standard, IC= intervallo di confidenza, * $p< 0.05$, ** $p< 0.0001$

E' stato condotto uno studio di 26 settimane in cui BYDUREON 2 mg è stato confrontato ad insulina glargine QD. BYDUREON ha dimostrato una maggiore variazione dell'HbA_{1c} rispetto all'insulina glargine. Rispetto al trattamento con insulina glargine, il trattamento con BYDUREON ha significativamente ridotto il peso corporeo medio ed è stato associato con un minor numero di eventi di ipoglicemia (Tabella 4).

Tabella 4. Risultati di uno studio a 26 settimane di BYDUREON versus insulina glargine in associazione a metformina e/o sulfonilurea (campione di pazienti "intent to treat")

	BYDUREON 2 mg	**Insulina Glargine**[1]
N	233	223
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (± ES)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un $HbA_{1c} \leq 7$ %	62	54
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (± ES)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	91	91
Variazione dal basale (± ES)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

ES = errore standard, IC= intervallo di confidenza, * $p< 0.05$, ** $p< 0.0001$

[1] L'insulina glargine è stata dosata al target della concentrazione di glucosio pari a 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). La dose media di insulina glargine all'inizio del trattamento è stata pari a 10,1 UI/die con aumenti fino a 31,1 UI/die per i pazienti trattati con insulina glargine.

In uno studio a 26 settimane in doppio cieco BYDUREON è stato confrontato alle massime dosi giornaliere di sitagliptin e pioglitazone in soggetti che stavano assumendo anche metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione significativa dell'HbA_{1c} rispetto al valore basale. BYDUREON ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA_{1c} dal valore basale rispetto sia a sitagliptin che a pioglitazone.
BYDUREON ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto a sitagliptin. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto un aumento del peso corporeo (Tabella 5).

Tabella 5: Risultati di uno studio a 26 settimane di BYDUREON versus sitagliptin e versus pioglitazione in associazione a metformina (campione di pazienti "intent to treat")

	BYDUREON 2 mg	**Sitagliptin 100 mg**	**Pioglitazone 45 mg**
N	160	166	165
HbA_{1c} media (%)			
Basale	8,6	8,5	8,5
Variazione dal basale (± ES)	-1,4 (± 0,1)*	-0,8 (± 0,1)*	-1,1 (± 0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %) versus sitagliptin	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %) versus pioglitazone	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
Pazienti (%)che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (± ES)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	89	87	88
Variazione dal basale (± ES)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %) versus sitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95 %) versus pioglitazone	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

ES = errore standard, IC= intervallo di confidenza, * $p< 0.05$, ** $p< 0.0001$

Peso corporeo
Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con BYDUREON. Questa riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con BYDUREON indipendentemente dal fatto che si sia verificata la nausea sebbene la riduzione sia stata maggiore nel gruppo con la nausea (riduzione media da -2,9 kg a -5.2 kg in presenza di nausea rispetto ad una riduzione media da -2,2 kg a -2,9 kg con assenza di nausea).
La proporzione di pazienti che ha avuto sia una riduzione del peso corporeo che dell'HbA_{1c} varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA_{1c} varia dall'88% al 96%).

Glicemia plasmatica/sierica
Il trattamento con BYDUREON ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali. Il miglioramento della glicemia plasmatica/sierica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane.

Funzione beta-cellulare
Gli studi clinici con BYDUREON hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, usando metodi di misurazione come l'"homeostasis model assessment" (HOMA-B). La durata dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta per 52 settimane.

Pressione del sangue
Negli studi con BYDUREON è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide due volte al giorno a 30 settimane sia BYDUREON che exenatide due volte al giorno hanno ridotto in maniera significativa la pressione del sangue sistolica dal valore basale (4,7±1,1 mmHg e 3,4±1,1 mmHg rispettivamente) e la differenza tra i trattamenti non è stata significativa. Il miglioramento della pressione sanguigna è stato mantenuto per 52 settimane.

Lipidi a digiuno
BYDUREON non ha mostrato effetti avversi sui parametri dei lipidi.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con BYDUREON in uno o più sottogruppi della popolazione in età pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in età pediatrica).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche di assorbimento di exenatide riflettono le caratteristiche del rilascio prolungato proprie della formulazione di BYDUREON. Una volta assorbito in circolo, exenatide viene distribuito ed eliminato secondo le conosciute proprietà farmacocinetiche sistemiche (come descritte in questa sezione).

Assorbimento
Dopo la somministrazione settimanale di BYDUREON 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide hanno superato le concentrazioni minime efficaci (~50 pg/ml) in 2 settimane con un aumento graduale della concentrazione plasmatica media di exenatide in 6-7 settimane. Successivamente sono state mantenute delle concentrazioni di exenatide di circa 300 pg/ml indicando che è stato raggiunto lo steady-state. Le concentrazioni di exenatide allo steady-state sono mantenute nell'intervallo di tempo di una settimana tra i dosaggi con minima fluttuazione (di picchi e depressioni) da questa concentrazione terapeutica media.

Distribuzione
Il volume apparente medio di distribuzione di exenatide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di exenatide è 28 l.

Biotrasformazione ed eliminazione
Studi non-clinici hanno mostrato che exenatide è eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. La clearance apparente media di exenatide è 9 l/h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose. Circa 10 settimane dopo la sospensione della terapia con BYDUREON, le concentrazioni plasmatiche di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili.

Popolazioni particolari
Pazienti con insufficienza renale
L'analisi farmacocinetica della popolazione dei pazienti con insufficienza renale che hanno ricevuto 2 mg di BYDUREON indica che ci può essere un aumento dell'esposizione sistemica di circa il 74 % e il 23 % (previsione mediana in ciascun gruppo), rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale moderata (N=10) e lieve (N=56) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (N=84).

Pazienti con insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Exenatide è eliminato principalmente per via renale, pertanto non è atteso che una disfunzione epatica alteri le concentrazioni plasmatiche di exenatide.

Sesso, razza e peso corporeo
Sesso, razza e peso corporeo non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

Anziani
I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con l'aumento dell'età fino a circa 75 anni.

In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 µg) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa tra 75 e 85 anni rispetto a 15 soggetti di età tra 45 e 65 anni probabilmente in relazione alla ridotta funzionalità renale nel gruppo di età maggiore (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno su 13 pazienti con diabete di tipo 2 di età compresa tra i 12 e 16 anni, la somministrazione di exenatide (5 µg) in dose singola ha determinato valori leggermente inferiori dell'AUC media (16% inferiore) e della C_{max} (25% inferiore) rispetto a quelli osservati in pazienti adulti. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con BYDUREON nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità condotti con exenatide due volte al giorno o BYDUREON.

In uno studio di cancerogenicità di 104 settimane con BYDUREON è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori a cellule C tiroidee (adenoma e/o carcinoma) nei ratti a tutte le dosi (da 1,4 a 26 volte l'esposizione clinica nell'uomo con BYDUREON). Non è attualmente nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

Gli studi su animali con exenatide non hanno indicato effetti dannosi diretti sulla fertilità; alte dosi di exenatide hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale e neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico monobasico monoidrato
fosfato sodico dibasico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione
La sospensione deve essere iniettata immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Prima dell’uso, il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere è confezionata in un flaconcino di vetro Tipo I di 3 ml chiuso con un disco di gomma clorobutile e una ghiera di alluminio con un cappuccio di plastica flip-off.

Il solvente è confezionato in una siringa preriempita da 1,5 ml di vetro Tipo I chiusa con un cappuccio di gomma bromobutile e un pistone di gomma.

Ogni kit monodose contiene un flaconcino con 2 mg di exenatide, una siringa preriempita con 0,65 ml di solvente, un connettore del flaconcino e due aghi per iniezione (uno di riserva).

Confezione da 4 kit monodose e una confezione multipla contenente 3 x 4 kit monodose. E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paziente deve essere informato di gettare via l’ago in maniera sicura, con l’ago ancora inserito dopo ogni iniezione. Il paziente deve rimettere il cappuccio sull’ago. Il paziente non ha bisogno di conservare nessun componente del kit monouso.

Il solvente deve essere controllato visivamente prima dell’uso. Il solvente deve essere usato solo se è chiaro e privo di particelle. Dopo la sospensione, BYDUREON deve essere usato solo se la miscela appare bianca o bianca sporca e torbida.

BYDUREON deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.

BYDUREON non deve essere usato se è stato congelato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/X/XX/XXX/XXX

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. TITOLARI DELL’AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG
Teichweg 3
35396 Giessen
Germania

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di Farmacovigilanza
Il titolare della Autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 della Autorizzazione all'immissione in Commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio
Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna ad eseguire gli studi e le attività aggiuntive di farmacovigilanza descritte nel Piano di Farmacovigilanza, come concordato nella versione 15 rev.14 del Piano di Gestione del Rischio (RMP) riportato nel Modulo 1.8.2 della domanda dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP concordato con il CHMP.

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di Gestione del Rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato contestualmente al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR).

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato:
- Quando viene acquisita una nuova informazione che può avere un impatto sulle attuali Specifiche di Sicurezza, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di riduzione del rischio
- Entro 60 giorni da quando è stato raggiunto un importante risultato fondamentale (farmacovigilanza o riduzione del rischio)
- Su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO della confezione da 4 kit monodose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYDUREON 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico monobasico monoidrato
fosfato sodico dibasico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Ogni astuccio contiene 4 kit monodose:
1 kit monodose contiene:
1 flaconcino con 2 mg di exenatide
1 siringa preriempita con 0,65 ml di solvente
1 connettore del flaconcino
2 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l’utilizzatore prima dell’uso.
Uso sottocutaneo.
BYDUREON deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Se prima del primo impiego la confezione appare aperta, contattare il farmacista.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell'uso il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/X/XX/XXX/XXX

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

BYDUREON

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO della confezione da 3 x (4 kit monodose) – senza blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYDUREON 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico monobasico monoidrato
fosfato sodico dibasico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Parte di una confezione multipla di 3 x (4 kit monodose). Non vendere separatamente.
Ogni astuccio contiene 4 kit monodose:
1 kit monodose contiene:
1 flaconcino con 2 mg di exenatide
1 siringa preriempita con 0,65 ml di solvente
1 connettore del flaconcino
2 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'utilizzatore prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
BYDUREON deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Se prima del primo impiego la confezione appare aperta, contattare il farmacista.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell'uso il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/X/XX/XXX/XXX

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

BYDUREON

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno della confezione da 3 x (4 kit monodose) – con blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BYDUREON 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico monobasico monoidrato
fosfato sodico dibasico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Confezione multipla di 3 x (4 kit monodose). Non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'utilizzatore prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
BYDUREON deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Se prima del primo impiego la confezione appare aperta, contattare il farmacista.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell’uso il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/X/XX/XXX/XXX

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

BYDUREON

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

BYDUREON 2 mg polvere per preparazione iniettabile
exenatide
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per BYDUREON

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,65 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

BYDUREON 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
exenatide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. CHE COS'È BYDUREON E A CHE COSA SERVE

BYDUREON è un medicinale iniettabile usato per migliorare il controllo dei livelli di zucchero nel sangue (glicemia) negli adulti con diabete mellito di tipo 2.

BYDUREON è usato insieme ai seguenti farmaci per il diabete: metformina, sulfoniluree e tiazolidindioni. Il medico le sta prescrivendo BYDUREON come farmaco aggiuntivo per controllare i livelli di zucchero nel sangue. Continui a seguire il suo programma dietetico e di esercizio fisico.

Il suo diabete deriva dal fatto che il suo organismo non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di zucchero nel sangue o che il suo organismo non riesce ad usare l'insulina in modo appropriato. BYDUREON aiuta l'organismo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

2. PRIMA DI USARE BYDUREON

Non usi BYDUREON

- Se è allergico (ipersensibile) ad exenatide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di BYDUREON, elencati nel paragrafo 6.

Faccia particolare attenzione con BYDUREON

- Quando viene usato in associazione ad una sulfonilurea, poiché può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia), controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente. Qualora non sappia se uno degli altri farmaci che sta usando contiene una sulfonilurea, chieda al medico o al farmacista.
- BYDUREON non deve essere usato se ha un diabete di tipo 1 o chetoacidosi diabetica.

- BYDUREON deve essere iniettato nella cute e non deve essere iniettato in una vena o in un muscolo.
- Se ha un grave problema di svuotamento gastrico (inclusa la gastroparesi) o di digestione del cibo, l'uso di BYDUREON non è raccomandato. BYDUREON rallenta lo svuotamento dello stomaco per cui il cibo passa più lentamente attraverso lo stomaco.
- Informi il medico se in passato ha avuto una pancreatite (vedere il paragrafo 4).
- Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può essere dannoso.
- L'esperienza con BYDUREON in pazienti con problemi ai reni è limitata. L'uso di BYDUREON non è raccomandato se lei ha una grave malattia ai reni o se è in dialisi.
- Non c'è esperienza con BYDUREON nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni e, pertanto, l'uso di BYDUREON non è raccomandato in questo gruppo di età.

Uso di BYDUREON con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale incluso warfarin e quelli senza prescrizione medica.

L'uso di BYDUREON con insuline ed altri medicinali che sono usati per trattare il diabete di tipo 2 che agiscono come BYDUREON (per esempio: liraglutide e BYETTA [exenatide due volte al giorno]) non è raccomandato.

Uso di BYDUREON con cibi e bevande

Usi BYDUREON in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Gravidanza e allattamento

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive durante il trattamento con BYDUREON. Non è noto se BYDUREON possa avere effetti dannosi sul feto. Informi il medico se è in gravidanza, pensa di poterlo essere o sta progettando una gravidanza, dato che BYDUREON non deve essere usato durante la gravidanza e almeno nei 3 mesi precedenti una gravidanza.

Non è noto se BYDUREON passi nel latte materno. BYDUREON non deve essere usato durante l'allattamento.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se usa BYDUREON in associazione ad una sulfonilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia può ridurre la capacità di concentrazione. Tenga presente questa possibilità in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio lei stesso e gli altri (per esempio guidare un veicolo o utilizzare macchinari).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di BYDUREON

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

3. COME USARE BYDUREON

Usi sempre BYDUREON seguendo esattamente le istruzioni del medico o dell'infermiere del centro antidiabetico. Se ha dubbi, deve consultare il medico, l'infermiere del centro antidiabetico o il farmacista.

BYDUREON 2 mg deve essere iniettato una volta a settimana, in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

BYDUREON viene iniettato sotto la cute (iniezione sottocutanea) dello stomaco (addome), della parte alta della gamba (coscia) o della parte posteriore alta delle braccia.
Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Ma si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente, ciò è particolarmente importante se sta assumendo anche una sulfonilurea.

Per iniettare BYDUREON segua le Istruzioni per l'utilizzatore che trova nella confezione.

Il personale sanitario deve insegnarle come iniettare BYDUREON prima di usarlo per la prima volta.

Prima di iniziare, controlli che il liquido nella siringa sia chiaro e privo di particelle. Dopo la miscelazione usi la sospensione solo se la miscela appare bianca o bianca sporca e torbida. Se vede delle particelle di polvere sulle pareti o sul fondo del flaconcino, il medicinale NON è miscelato bene. Agiti di nuovo il flaconcino in maniera decisa fino a quando il medicinale non è miscelato bene.

BYDUREON deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione della polvere e del solvente.

Usi un ago nuovo per ogni iniezione e lo getti via dopo ogni uso.

Se non è sicuro di essersi somministrato la dose completa di BYDUREON:

Se non è sicuro di essersi somministrato tutta la sua dose non inietti un'altra dose di BYDUREON, ma se la somministri la settimana successiva come previsto.

Se usa più BYDUREON di quanto deve

Se usa una dose troppo alta di BYDUREON può avere bisogno di un trattamento medico. Una dose troppo alta di BYDUREON può causare nausea, vomito, capogiri o sintomi dovuti al basso livello di zucchero nel sangue (vedere il paragrafo 4).

Se dimentica di usare BYDUREON

Lei può scegliere il giorno in cui pianifica di fare sempre l'iniezione di BYDUREON. Se dimentica di fare l'iniezione di BYDUREON in tale giorno, si faccia l'iniezione non appena possibile dopo che se ne è ricordato. Per l'iniezione successiva può ritornare al giorno che aveva scelto per fare l'iniezione purché l'iniezione successiva sia almeno un giorno dopo (24 ore). Può anche cambiare il giorno che aveva scelto per fare l'iniezione. Non faccia due iniezioni nello stesso giorno.

Se interrompe il trattamento con BYDUREON

Se le sembra di dovere interrompere il trattamento con BYDUREON, prima consulti il medico. Se interrompe il trattamento con BYDUREON, questo può alterare i suoi livelli di zucchero nel sangue.
Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, all'infermiere del centro antidiabetico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, BYDUREON può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito è definita secondo la seguente convenzione:
molto comune (riguarda più di 1 paziente su 10)
comune (riguarda da 1 a 10 pazienti su 100)
non comune (riguarda da 1 a 10 pazienti su 1.000)
raro (riguarda da 1 a 10 pazienti su 10.000)
molto raro (riguarda meno di 1 paziente su 10.000)
non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Reazioni allergiche gravi (anafilassi) sono state riportate molto raramente nei pazienti che sono stati trattati con un prodotto medicinale con lo stesso principio attivo di BYDUREON.

Deve immediatamente contattare il medico se manifesta sintomi come:
- Gonfiore del volto, della lingua o della gola
- Difficoltà a deglutire
- Prurito (orticaria) e difficoltà respiratorie

Casi di infiammazione al pancreas (pancreatite) sono stati riportati raramente nei pazienti che sono stati trattati con un prodotto medicinale con lo stesso principio attivo di BYDUREON. La pancreatite può essere una condizione grave, potenzialmente mortale.

- Informi il medico se ha avuto una pancreatite, calcoli biliari, alcolismo o livelli molto alti di trigliceridi. Queste condizioni possono aumentare la possibilità di sviluppare per la prima volta o di avere di nuovo una pancreatite, sia che stia usando BYDUREON sia che non lo stia usando.

- Avverta il medico se ha un dolore **forte e persistente** allo stomaco, con o senza vomito, perché potrebbe avere una pancreatite.

Effetti indesiderati di BYDUREON molto comuni
- nausea (la nausea è il più comune effetto indesiderato all'inizio del trattamento con BYDUREON, ma diminuisce nel tempo nella maggior parte dei pazienti)
- vomito
- diarrea o costipazione
- reazioni a livello del sito di iniezione

Se ha una reazione a livello del sito di iniezione (arrossamento, eruzione cutanea o prurito) può chiedere al suo medico qualcosa per alleviare i segni e i sintomi. Dopo l'iniezione, potrebbe vedere o avvertire una piccola protuberanza sotto la pelle che dovrebbe andare via dopo 4-8 settimane. Non dovrebbe aver bisogno di interrompere il trattamento.

- ipoglicemia

Quando BYDUREON è usato insieme ad un farmaco che contiene una **sulfonilurea**, possono verificarsi episodi di riduzione dei livelli di glicemia (ipoglicemia, generalmente da lieve a moderata). Mentre sta usando BYDUREON, può essere necessaria una diminuzione della dose della sulfonilurea. I segni e sintomi dovuti ad un basso livello di zucchero nel sangue possono includere mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, confusione, irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato, sudorazione e nervosismo. Il medico dovrebbe dirle come trattare una situazione di ipoglicemia.

Effetti indesiderati di BYDUREON comuni
- capogiri
- mal di testa
- stanchezza (affaticamento)
- sonnolenza
- dolore a livello dello stomaco
- gonfiore
- indigestione
- eruttazione
- flatulenza
- bruciori di stomaco
- riduzione dell'appetito.

BYDUREON può ridurre l'appetito, la quantità di cibo che mangia e il peso corporeo.
Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può essere dannoso.

Inoltre alcuni **altri effetti indesiderati** sono stati osservati nei pazienti che usano un prodotto medicinale che ha lo stesso principio attivo di BYDUREON:

Comuni:
- sudorazione

Non comuni:
- strano sapore in bocca

Rari:
- angioedema (gonfiore della faccia e della gola)
- ipersensibilità (arrossamenti, prurito, rapido gonfiore dei tessuti del collo, della faccia, della bocca o della gola)
- riduzione della funzione renale
- disidratazione talvolta con una riduzione della funzione renale
- perdita di capelli
- variazioni del INR (misura del tempo di sanguinamento) sono state riportate quando è stato usato insieme a warfarin.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE BYDUREON

Tenere BYDUREON fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi BYDUREON dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo EXP/Scad.

Conservare in frigorifero. Non congelare.
Tuttavia, prima dell'uso il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Getti via il kit di BYDUREON se è stato congelato.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene BYDUREON:

- Il principio attivo è exenatide. Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.
- Gli eccipienti sono:
- Nella polvere: poly (D,L-lactide-co-glicolide) e saccarosio.
- Nel solvente: croscaramellosa sodica, sodio cloruro, polisorbato 20, fosfato sodico monobasico monoidrato, fosfato sodico dibasico eptaidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di BYDUREON e contenuto della confezione

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La polvere è bianca o bianca sporca e il solvente è una soluzione limpida, di colore variabile da giallo paglierino a marrone chiaro.

Ogni kit monodose di BYDUREON contiene un flaconcino con 2 mg di exenatide polvere, una siringa preriempita contenente 0,65 ml di solvente, un connettore del flaconcino e due aghi per iniezione. Un ago è di riserva.

E' disponibile in confezioni da 4 kit monodose e da 3 x 4 kit monodose. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Produttore:
Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Germania.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45-45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France
Lilly France SAS
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland
Eli Lilly and Co. (Ireland) Limited,
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39-055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges.m.b.H
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato approvato l’ultima volta il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

ISTRUZIONI PER L'UTILIZZATORE

Guida dettagliata fase per fase

BYDUREON 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Se ha delle domande sull'uso di BYDUREON

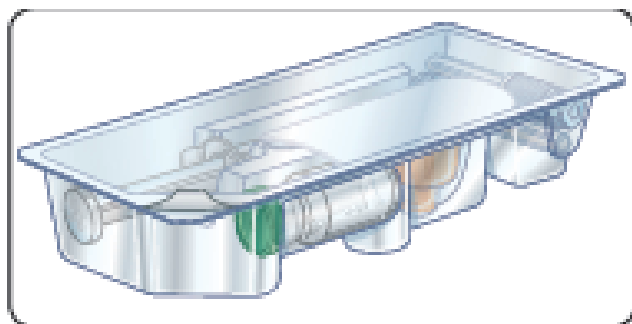
- Veda alla sezione **Domande Frequenti**

Consigli utili

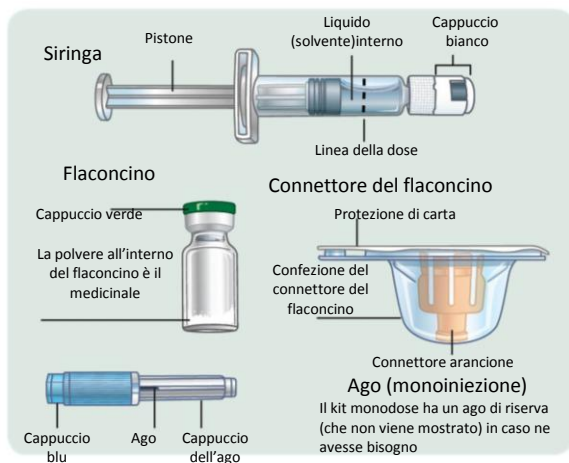
- Si prenda una pausa di tempo.
- Segua queste istruzioni fase per fase.
- Avrà bisogno di abbastanza tempo per completare tutte le fasi senza fermarsi.
- Avrà probabilmente bisogno di meno tempo se lei è abituato a farsi le iniezioni da solo .

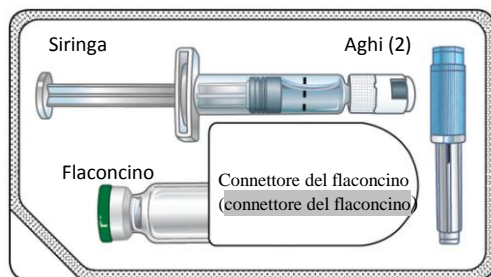
IMPORTANTE:

Legga e segua ogni fase di queste istruzioni attentamente *ogni volta* che si somministra una dose di BYDUREON. Non salti nessuna fase. Inoltre, legga il *Foglio Illustrativo* di BYDUREON contenuto nella confezione.

Guida ai componenti

- **Kit monodose**

Sollevi qui per una descrizione dettagliata dei componenti

Tenga il risvolto di questa copertura aperto cosicché può consultarlo mentre va avanti nelle varie fasi.

Guida ai componenti

Kit monodose

Contenuto della confezione

Per somministrarsi la dose corretta, legga <u>ogni</u> sezione in modo da eseguire <u>ogni</u> fase nel giusto ordine.

Questa Guida è suddivisa nelle seguenti sezioni:

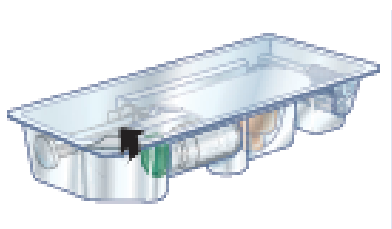
1 Preparazione iniziale
2 Collegamento dei componenti
3 Miscelazione del medicinale e riempimento della siringa
4 Iniezione del medicinale
Domande frequenti.

1. Preparazione iniziale

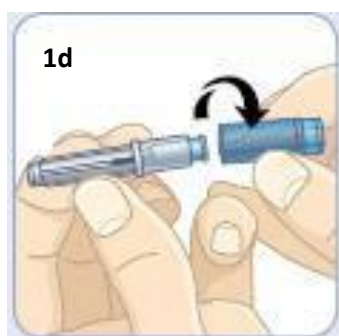
1a Prenda un kit monodose dal frigorifero.

Si prepari ad eliminare in maniera sicura gli aghi e le siringhe utilizzate. Deve avere ciò che serve per eliminare in maniera sicura gli aghi e le siringhe utilizzate.

1b Si lavi le mani.

1c

Per aprire, tolga la copertura.

Tiri fuori la siringa. Il liquido nella siringa deve essere chiaro e privo di particelle. Va bene se ci sono delle bolle d’aria.

Sistemi l’ago, la confezione del connettore del flaconcino, il flaconcino e la siringa su una superficie piana e pulita.

Prenda l’ago e tolga il cappuccio blu <u>ruotandolo</u>

Appoggi l’ago coperto con il suo cappuccio. L’ago adesso è pronto. Ne avrà bisogno successivamente.

C’è un ago di riserva nel caso ne avesse bisogno.

Prenda il flaconcino.

Picchietti per diverse volte il flaconcino su una superficie dura per staccare la polvere.

Usi il pollice per rimuovere il cappuccio verde.

Appoggi il flaconcino.

2. Collegamento dei componenti

Prenda la confezione del connettore del flaconcino e tolga la protezione di carta. Non tocchi il connettore arancione posto all'interno.

Tenga con una mano la confezione del connettore del flaconcino.

Nell'altra mano tenga il flaconcino.

Prema in maniera decisa l'estremità superiore del flaconcino all'interno del connettore arancione.

Tiri fuori dalla confezione il flaconcino con il connettore arancione che adesso è unito al flaconcino.

Questo è come deve apparire adesso il flaconcino.

Lo appoggi per utilizzarlo successivamente.

Prenda la siringa.

Con l'altra mano tenga saldamente le 2 parti grigie sul cappuccio bianco.

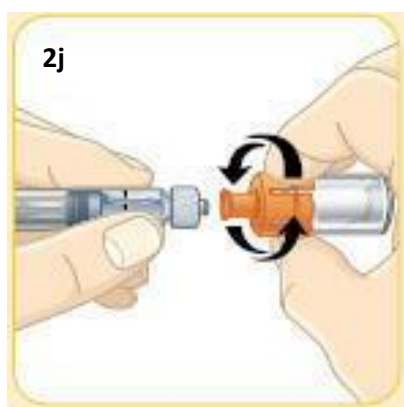
<u>Spezzi il cappuccio.</u>

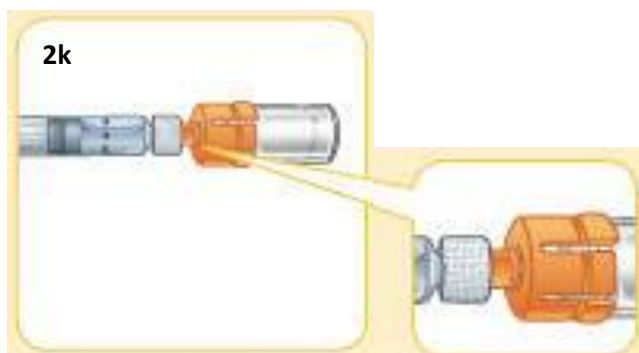
Faccia attenzione a non premere sul pistone.

Spezzi il cappuccio nello stesso modo in cui potrebbe spezzare un bastoncino.

Questo è come appare il cappuccio spezzato.

Non avrà bisogno del cappuccio e può eliminarlo.

Questo è come deve apparire adesso la siringa.

Ora prenda il flaconcino con il connettore arancione annesso.

Ruoti il connettore arancione sull'estremità della siringa finché risulta ben stretto. Mentre sta ruotando si assicuri di tenere il connettore arancione. Non stringa troppo. Stia attento a non premere il pistone.

Questo è come devono apparire i componenti quando sono collegati.

3. Miscelazione del medicinale e riempimento della siringa.

IMPORTANTE:

Nel corso delle fasi successive, lei miscelerà il medicinale e riempirà la siringa. Una volta che avrà miscelato il medicinale, deve iniettarlo immediatamente. Non deve conservare il medicinale miscelato per iniettarlo più tardi.

Prema con il pollice il pistone della siringa finché si ferma e lo mantenga premuto con il pollice.

Potrebbe sentire come se il pistone tendesse a tornare un po' indietro.

Continui a premere il pistone con il pollice e agiti in maniera decisa. Continui ad agitare finché il liquido e la polvere sono miscelati bene.

Non tema che il flaconcino si stacchi. Il connettore arancione lo manterrà collegato alla siringa.

Agiti in maniera decisa come se stesse agitando una bottiglia con un condimento per l'insalata di olio e aceto.

Quando il medicinale è ben miscelato, deve apparire torbido.

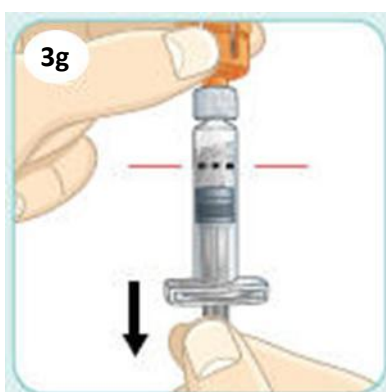
Se vede residui di polvere aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, il medicinale NON è miscelato bene.

Agiti di nuovo con decisione finché il medicinale è miscelato bene.

Mentre agita continui a tenere premuto il pistone con il pollice.

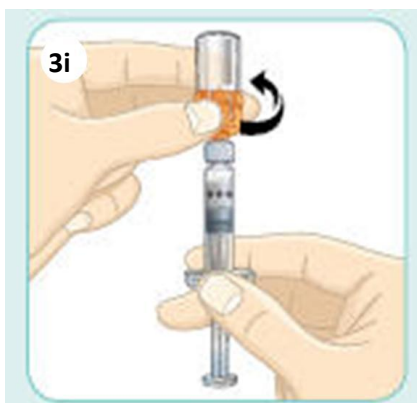
Adesso, tenga il flaconcino con la siringa rivolta verso l'alto. Continui a premere con il pollice sul pistone finché si ferma e lo mantenga premuto.

Picchietti delicatamente il flaconcino con l'altra mano. Continui a premere sul pistone con il pollice per tenerlo fermo.

Picchiettare il flaconcino aiuta il medicinale a scendere lungo le pareti del flaconcino. Va bene se ci sono delle bolle d'aria.

Tiri il pistone verso il basso oltre la linea nera tratteggiata della dose.

Questo fa passare il medicinale dal flaconcino alla siringa. Può vedere delle bolle d'aria. Questo è normale.

Una piccola quantità di liquido può aderire alle pareti del flaconcino. Anche questo è normale.

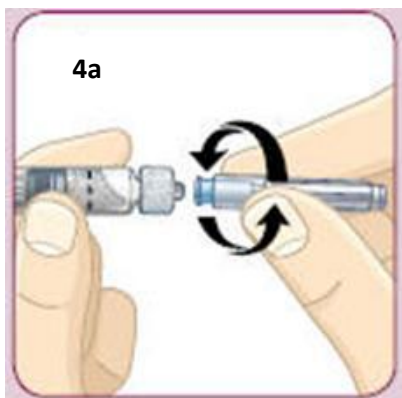
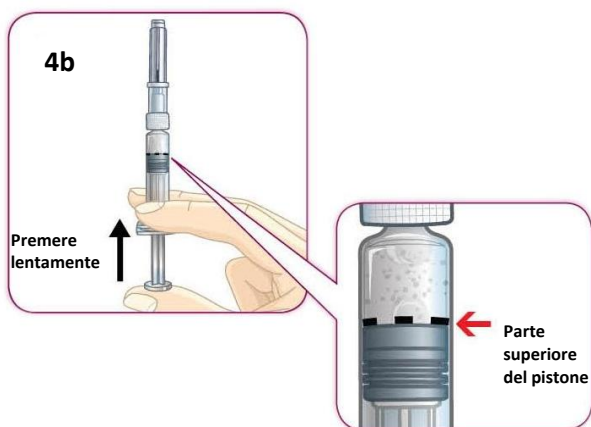
Con una mano tenga il pistone fermo in modo che non si muova.

Con l'altra mano ruoti il connettore arancione per rimuoverlo.

Dopo aver rimosso il connettore stia attento a non premere il pistone.

Questo è come dovrebbe apparire adesso la siringa.

4. Iniezione del medicinale

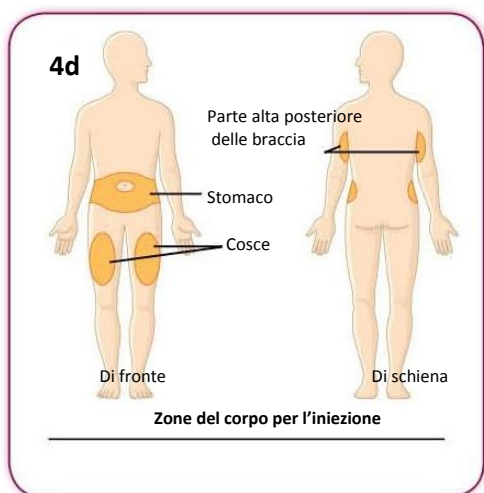
IMPORTANTE:

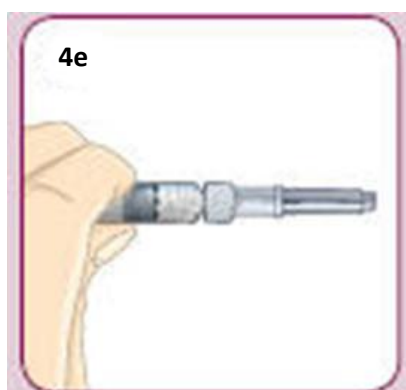
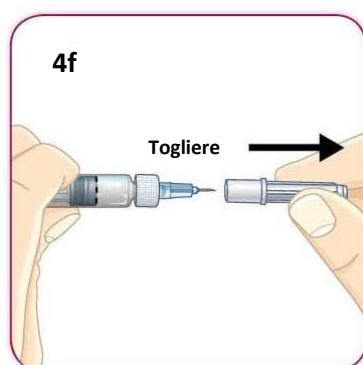
Legga le prossime fasi scrupolosamente e osservi le figure con molta attenzione.
Questo l'aiuterà a somministrarsi la dose corretta di medicinale.

<u>Avviti</u> l'ago sulla siringa finché è fissato. Non rimuova ancora il cappuccio dell'ago.
Stia attento a non premere sul pistone.

Prema <u>lentamente</u> sul pistone in modo che la parte superiore del pistone si allinei con la linea nera tratteggiata della dose.
Poi, non continui a premere il pistone con il pollice.

<u>E' importante che smetta di premere a questo punto o lei sprecherà del medicinale e non si somministrerà la dose corretta.</u>

Per passare alle fasi successive, la parte superiore del pistone deve essere allineata con la linea nera tratteggiata della dose. Questo l'aiuterà a somministrarsi la dose corretta del medicinale.

IMPORTANTE:

E' normale vedere alcune bolle d'aria nella miscela.
Le bolle d'aria non modificheranno o influenzeranno la sua dose.

Può iniettarsi ogni dose del medicinale nella zona dello stomaco (addome), nelle cosce o nella parte alta posteriore delle braccia.

Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Ma si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Tenga la siringa vicino alla linea nera tratteggiata della dose.

Tolga il cappuccio dell'ago.
Non lo ruoti.

Stia attento a non premere il pistone.

Quando rimuove il cappuccio, può vedere 1 o 2 gocce di liquido. Questo è normale.

Si assicuri di usare la tecnica di iniezione raccomandata dal personale sanitario.
Ricordi: deve effettuare l'iniezione di **BYDUREON** immediatamente dopo la sua miscelazione.

Inserisca l'ago nella pelle (sottocute). Inietti l'intera dose, prema il pulsante fino in fondo finché si ferma.

Tolga l'ago.

Legga sul foglio illustrativo (paragrafo 3) cosa deve fare se non è sicuro di essersi somministrato la dose completa.

4h. Metta il cappuccio sull'ago. Elimini la siringa con l'ago coperto ancora inserito come le ha insegnato il personale sanitario.
Non deve conservare nessun componente. Ogni kit monodose ha tutto ciò di cui ha bisogno per la sua dose settimanale di BYDUREON.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Quando è il momento della somministrazione della dose settimanale successiva, ricominci dalla Fase 1.

Domande frequenti

Se la sua domanda riguarda:	*Veda la domanda numero*:
Quando fare l'iniezione dopo miscelazione	**1**
Miscelazione del medicinale	**2**
Bolle d'aria nella siringa	**3**
Inserimento dell'ago	**4**
Rimozione del cappuccio dall'ago	**5**
Pistone non allineato con la linea nera tratteggiata di dosaggio	**6**
Non poter premere il pistone fino in fondo al momento dell'iniezione.	**7**

Domande frequenti

1. Dopo che ho miscelato il medicinale, quanto tempo posso aspettare prima di effettuare l'iniezione?

Deve farsi l'iniezione di **BYDUREON** immediatamente dopo la miscelazione. Se non inietta **BYDUREON** immediatamente, il medicinale comincerà a formare dei piccoli residui galleggianti

nella siringa. Questi residui galleggianti potrebbero ostruire l'ago mentre sta facendo l'iniezione (vedere domanda 7).

2. Come faccio a sapere se il medicinale è miscelato bene?

Quando il medicinale è miscelato bene, deve apparire torbido. Non devono esserci residui di polvere aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino. Se vede residui di polvere, agiti in maniera decisa continuando a premere il pistone con il pollice. (Questa domanda è relativa alle fasi mostrate a pagina X (dalla Fase 3a alla Fase 3d).

3. Sono pronto per fare l'iniezione. Che cosa devo fare se vedo che ci sono delle bolle d'aria nella siringa?

E' normale che ci siano delle bolle d'aria nella siringa. Le bolle d'aria non modificheranno o influenzeranno la sua dose. **BYDUREON** viene iniettato nella pelle (sottocute). Le bolle d'aria non sono un problema per questo tipo di iniezione.

4. Che cosa devo fare se ho dei problemi con l'inserimento dell'ago?

Innanzitutto, si assicuri di aver rimosso il cappuccio blu. Poi, ruoti l'ago sulla siringa finché risulta ben stretto. Per prevenire la perdita di medicinale, non prema sul pistone con l'ago inserito. Per maggiori informazioni sulle tecniche di iniezione parli con il personale sanitario.
(Questa domanda è relativa alla Fase 4a).

5. Che cosa devo fare se ho dei problemi a rimuovere il cappuccio dell'ago?

Con una mano tenga la siringa vicino alla linea nera tratteggiata di dosaggio. Con l'altra mano, tenga il cappuccio dell'ago. Rimuova il cappuccio dell'ago. Non lo ruoti. (Questa domanda è relativa alla Fase 4f a pagina X.)

6. Sono alla Fase 4c. Che cosa devo fare se la parte superiore del pistone è stata premuta oltre la linea nera tratteggiata di dosaggio?

La linea nera tratteggiata di dosaggio mostra la dose corretta. Se la parte superiore del pistone è stata premuta oltre questa linea, deve continuare dalla Fase 4d e fare l'iniezione. Prima di fare l'iniezione successiva dopo 1 settimana, riveda attentamente le istruzioni dalla Fase 3a alla Fase 4h.

7. Quando faccio l'iniezione, che cosa devo fare se non posso premere il pistone completamente fino in fondo?

Questo significa che l'ago è ostruito. Rimuova l'ago e lo sostituisca con l'ago di riserva presente nel kit. Poi scelga una sede d'iniezione diversa e completi l'iniezione.

Per rivedere come:
- Rimuovere il cappuccio blu dell'ago, veda a pagina X (Fase 1d)
- Inserire l'ago, veda a pagina X (Fase 4a)
- Rimuovere il cappuccio dell'ago ed effettuare l'iniezione, vedere a pagina X (dalla Fase 4e alla Fase 4g).

Se non riesce ancora a premere il pistone completamente fino in fondo, tolga l'ago. Metta di nuovo il cappuccio dell'ago sull'ago con attenzione. Legga sul foglio illustrativo (paragrafo 3) che cosa fare se non è sicuro di aver ricevuto la dose completa.

Per prevenire l'ostruzione dell'ago, misceli sempre il medicinale molto bene e lo inietti immediatamente dopo la miscelazione.

BYDUREON deve essere somministrato solo una volta a settimana.

Si annoti che si è somministrato **BYDUREON** oggi e segni sul suo calendario quando deve fare l'iniezione successiva.

Come avere ulteriori informazioni su BYDUREON

- **Parli con il personale sanitario**

Legga il Foglio Illustrativo attentamente

Le Istruzioni per l'utilizzatore sono state approvate l'ultima volta il